

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THESE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

LOUIS RICHON

Interne des Hôpitaux de Paris

Né, le 1^{er} décembre, 1887, à Fère-Champenoise (Marne)

Travail du service et du laboratoire du Docteur Hudelo
(Médecin de l'Hôpital Saint-Louis)

LA

MALADIE DE BOWEN

DES

MUQUEUSES ET SA CANCÉRISATION

(TROIS PREMIERS CAS)

Président : M. P. MÉNETRIER, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1924

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie.	Ch. RICHET.
Physique médicale.	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ.
Bactériologie.	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale.	SICARD.
Pathologie chirurgicale.	LECÈNE
Anatomie pathologique.	LETULLE.
Histologie.	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.	RICHAUD.
Thérapeutique.	CARNOT.
Hygiène.	Léon BÉRNARD.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
	GO SSET.
Clinique ophtalmologique.	De LAPERSONNE
Clinique urologique.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGEANT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale	LABBÉ (Henri) . . .	Chimie biologique.
ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale	LARDENNOIS . . .	Pathologie chirurgi- cale.
AUBERTIN	Pathologie médicale	LE LORIER	Obstétrique.
BASSET	Pathologie chirurgi- cale	LEMAITRE	Oto-rhino-laryngolo- gie.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.	LEMIERRE	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.	LÉVY SOLAL	Obstétrique.
BLANCHETIERE . . .	Chimie biologique.	LHERMITTE	Pathologie mentale.
BRANCA	Histologie.	LIAN	Pathologie médicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.	MATHIEU	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET	Pharmacologie et ma- tière médicale.	METZGER	Obstétrique.
CADENAT	Pathologie chirurgi- cale	MOCQUOT	Pathologie chirurgi- cale.
CHAMPY	Histologie.	MONDOR	Pathologie chirurgi- cale
CHIRAY	Pathologie médicale	MOURE	Pathologie chirurgi- cale.
CLERC	Pathologie médicale.	MULON	Histologie.
DEBRÉ	Hygiène	PHILIBERT	Bactériologie.
I. de JONG	Anatomie pathologi- que.	RIBIERRE	Pathologie médicale.
DUVOIR	Médecine légale.	RICHT Fils	Physiologie.
ÉCALLE	Obstétrique.	ROUVIÈRE	Anatomie.
FIESSINGER	Pathologie médicale	STROHL	Physique médicale.
FOIX	Pathologie médicale.	TANON	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expéri- mentale.	TIFFENEAU	Pharmacologie et ma- tière médicale.
HARVIER	Pathologie médicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HEITZ-BOYER . . .	Urologie.	VERNE	Histologie.
HOVELACQUE . . .	Anatomie.	VILLARET	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.	WELTER	Ophtalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
CAMUS	Physiologie.	RETTERER	Histologie.
GOUGEROT	Pathologie médicale.	ROUSSY	Anatomie pathologi- que.
GUÉNIOT	Obstétrique.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	OMBRÉDANNE. .	Clinique chirurgicale infantile.
CHEVASSU.	Clinique chirurgicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	RATHERY.	Clinique médicale.
LEREBOULLET. .	Clinique médicale infantile.	SCHWARTZ. . . .	Clinique chirurgicale.
LÉRI.	Clinique médicale.	TERRIEN.	Clinique ophtalmologique.
LÉPER.	Clinique médicale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé. . . .	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	
N...	
LEDOUX-LEBARD.	
	Stomatologie.
	Éducation physique.
	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

LE DOCTEUR LOUIS ROUSSEAU

*Il a guidé nos premiers
pas en médecine et sa
mémoire toujours vivante
reste pour nous un exemple*

A MON FRÈRE

A MA SŒUR

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MÉNÉTRIER

PROFESSEUR D'HISTOIRE DE LA MÉDECINE ET DE LA CHIRURGIE,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE, MÉDECIN
DE L'HOTEL-DIEU.

*En reconnaissance de
l'honneur qu'il nous a fait
en acceptant la présidence
de cette thèse.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR HUDELO

MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS

*A qui revient l'honneur de la
première description de la
maladie de Bowen des muqueu-
ses. Faible témoignage de
respectueuse affection et de
reconnaissance infinie pour le
précieux et dévoué enseignement
dermatologique qu'il nous a si
paternellement prodigué.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR RAVAUT

MÉDECIN DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS

*qui fut un de nos premiers
maîtres en dermatologie et
syphiligraphie. Témoinage
de respectueux attachement
et d'affectueuse reconnaissance
pour l'honneur qu'il nous fait
en agréant pour l'avenir notre
modeste collaboration.*

A

MONSIEUR LE DOCTEUR DARIER

MÉDECIN HONORAIRE DE L'HOPITAL SAINT-LOUIS

*qui a bien voulu revoir ce
travail, nous aider de ses
précieux conseils, nous prêter
l'appui de sa haute compétence
histologique. Nous lui en
gardons la plus vive recon-
naissance.*

A

MONSIEUR LE DOCTEUR CAILLIAU.

*qui nous fut un guide précieux
dans toute la partie histolo-
gique de ce travail. A qui nous
devons les coupes qui illus-
trent cette thèse. Témoinage
de vive gratitude et d'affec-
tion.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNÉO

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CASTAIGNE

Externat

MONSIEUR LE DOCTEUR PICQUÉ (in memoriam)

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GRÉGOIRE

MONSIEUR LE DOCTEUR TOUPET (in memoriam)

MONSIEUR LE DOCTEUR BARIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANSELME

MONSIEUR LE DOCTEUR DOLERIS

MONSIEUR LE DOCTEUR MARION

MONSIEUR LE DOCTEUR RAVAUT

Internat provisoire

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MARIE

MONSIEUR LE DOCTEUR CROUZON.

MONSIEUR LE DOCTEUR CLOVIS VINCENT

Internat titulaire

MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL

MONSIEUR LE DOCTEUR GRENET

MONSIEUR LE DOCTEUR HUDELO

MONSIEUR LE DOCTEUR DE MASSARY

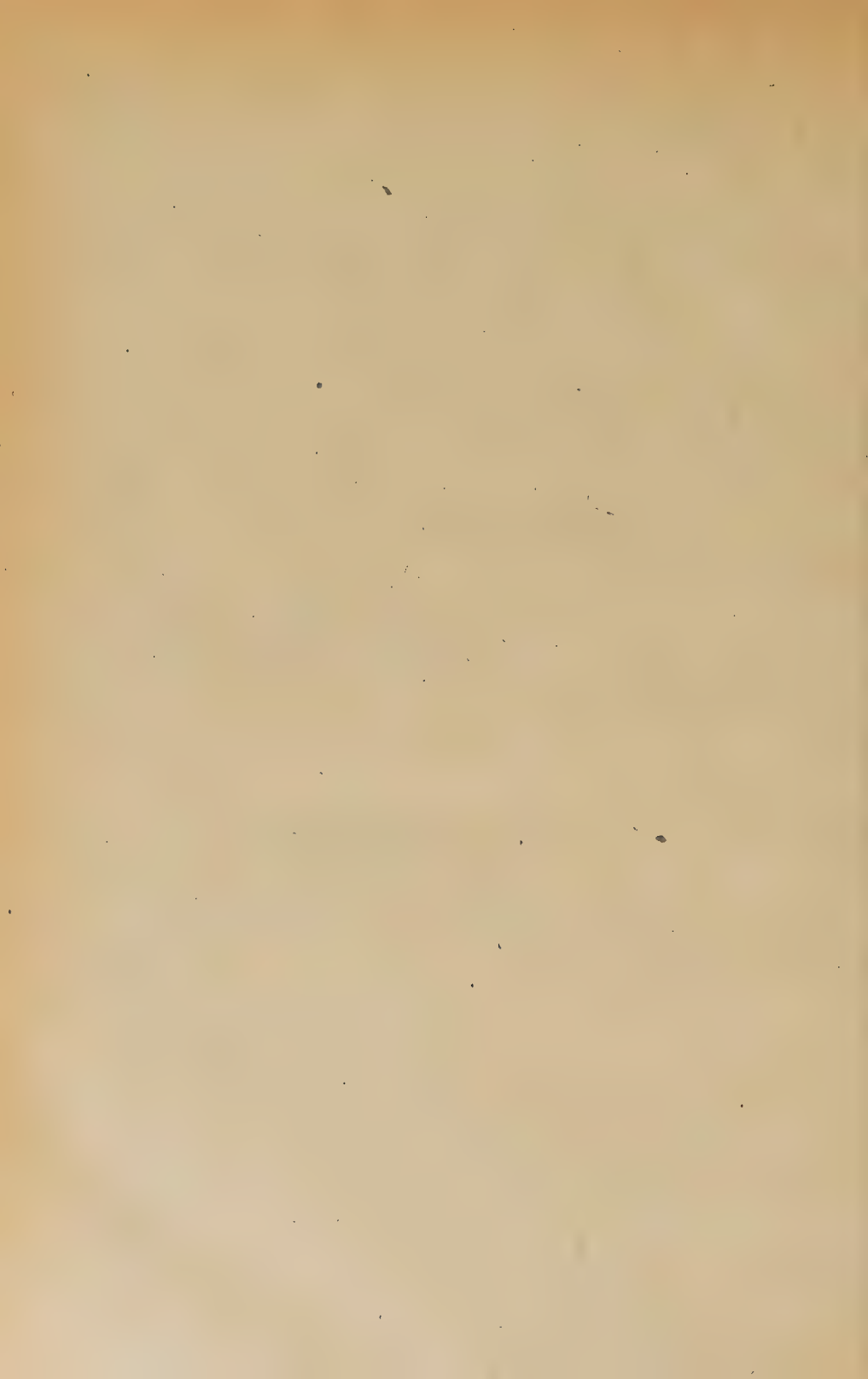
A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS MARCEL LABBÉ, LÉRI,
DESMAREST

MM. LES DOCTEURS FOIX, LABEY, GERNEZ, CHIFO-
LIAU, BAUDET, HEITZ-BOYER, CATHALA,
HEUYER, MARCEL PINARD, MÉTIVET, FAURE-
BEAULIEU.

A MES MAITRES DE CONFERENCE

M. LES DOCTEURS BRIN, PASCALIS, BESNAR
GIRODE.



DU MÊME AUTEUR

- Epithélioma basocellulaire kystique de la face (en collaboration avec MM. Hudelo et Cailliau). *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, novembre 1922.
- Erythro-Kératodermie en nappes symétriques, non congénitale et non familiale (en collaboration avec MM. Hudelo et Cailliau). *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, décembre 1922.
- Deux cas mortels d'Erythrodermie à la suite de traitements par l'Eparséno (en collaboration avec MM. Rabut et Bouteillier). *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, décembre 1922.
- Lymphodermie à formations angioplastiques (sarcome angioplastique du tissu lymphoïde ?) (En collaboration avec MM. Hudelo et Cailliau). *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, janvier 1923.
- Stomatite bismuthique avec Erythrodermie cutanée. (En collaboration avec MM. Hudelo et Clément Simon. *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, février 1923.
- Trichophytie du cuir chevelu (*Trichophyton violaceum*) chez une Israélite russe de 55 ans (en collaboration avec MM. Hudelo et Sabouraud). *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, février 1923.

- Livedo des membres à tendance atrophique (rapports possibles avec la poikilodermie) (en collaboration avec MM. Rabut et Cailliau). *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, mai 1923.
 - Lésions tuberculeuses multiples cutanées et viscérales (en collaboration avec MM. Hudelo et Cailliau). *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, mai 1923.
 - Pachydermie vorticellée partielle du cuir chevelu (en collaboration avec M. Hudelo). *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, juin 1923.
 - Rapport sur différents traitements essayés sur 5 lépreux (en collaboration avec M. Hudelo). Congrès de la lèpre Strasbourg, juillet 1923.
 - Tumeurs cutanées à type histologique de « lymphocytome atypique » (mycosis fongoïde à tumeurs d'emblée ou lymphocytome ?) (En collaboration avec MM. Hudelo et Cailliau). *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, décembre 1923.
-

Introduction

En mai 1912, l'Américain J.-F. Bowen, de Boston, (*Journal of Cutaneous and Venereal diseases* « *Pre-cancerous dermatoses* » : *A study of two cases of chronic atypical épithérial prolifération*) apporte le premier une description clinique et histologique de deux cas d'une affection cutanée nouvelle, qui depuis porte son nom et qu'il rapproche de la maladie de Paget.

Il s'agit là d'une dermatose précancéreuse dont il avait prévu la transformation maligne possible bien que, dans ses deux premiers cas, elle ne fut pas encore réalisée.

En août-septembre 1914 (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*) Darier rapporte trois cas nouveaux de cette curieuse maladie, dont l'un dû à Danel de Lille, et propose l'appellation de maladie de Bowen, du nom de l'auteur qui l'a décrite le premier, ou encore de dyskératose lenticulaire et en disques pour rappeler à la fois ses caractères cliniques et histologiques.

Dans ces trois cas, celui de Danel, décrit à nouveau par l'auteur même (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie* août-septembre 1923) avait évolué en cancer comme l'avait prévu Bowen. Ce dernier, d'ailleurs, (*Journal of cutaneous diseases*, décembre 1915) rapporte un nouveau cas de Bowen

cutané où une tâche dyskératosique était en pleine épithéliomatisation.

Dans la suite, en 1920, Darier fait connaître une nouvelle observation de cancer de Bowen cette fois. (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, février 1920) et dans le *Bulletin de l'Académie de Médecine* de la même année, relate l'existence de trois observations personnelles inédites.

D'autres ont été décrites depuis, tant par les auteurs étrangers (Heimann, Hissig, Martinotti... etc.) que français (Pautrier, Louste, Thibaut, Ferrand et Rabeau).

Mais dans toutes les observations de maladie de Bowen observées jusqu'à maintenant, il s'est toujours agi de lésions cutanées, à point de départ sur le tégument externe et dont les unes avaient évolué en cancer et d'autres avaient été opérées avant toute transformation maligne.

Mais aucun cas, jusqu'à ce jour, n'a été signalé, siégeant sur une muqueuse.

Darier, lui-même, dans l'édition nouvelle de son *Précis de Dermatologie* (1923) à l'article Maladie de Bowen, n'écrit-il pas :

« La maladie de Bowen débute en n'importe quelle région des téguments; jusqu'ici, toutefois, on ne l'a pas observé sur les extrémités *ni sur les muqueuses.* »

Or, cependant, déjà le 6 avril 1922, à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, notre maître, M. Hudelo, présentait en collaboration avec M. Cailliau, le premier cas de dyskératose érythroplasiforme de la muqueuse vulvaire, étudié dans le service, cliniquement et histologiquement par biopsie simple et M. Hudelo concluait :

« *Nous croyons que notre cas à localisation exclusivement*

muqueuse rentre dans les dyskératoses précancéreuses et plus particulièrement dans la maladie de Bowen dont il constituerait une forme clinique nouvelle plutôt que dans l'Erythroplasie de Queyraf. »

Depuis cette époque, il nous a été donné d'étudier les coupes après exérèse, de ce cas princeps et d'observer deux autres cas de Bowen des muqueuses vulvovaginales, qui eux ont subi d'une façon très nette, cliniquement et histologiquement la cancérisation.

Nous nous proposons donc d'établir, ici, l'existence nette de cette localisation nouvelle sur les demi muqueuses et les muqueuses, de la maladie de Bowen, dont l'honneur de la première description clinique et histologique revient indubitablement à notre maître M. Hudelo et à M. Cailliau.

Description Clinique et Histologique

Premier cas. — Maladie de Bowen des Muqueuses

A. — DESCRIPTION CLINIQUE

La malade qui fait l'objet de notre première observation a été étudiée par nous dans le service de notre maître, le Docteur Hudelo, et présentée par lui à la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, dans la séance du 6 avril 1922.

Mme L..., 55 ans, nous consulte le 15 mars 1922, pour des lésions des grandes lèvres, remontant, pour leur premier début, sur la muqueuse de la grande lèvre droite, à 1907. Elles étaient légèrement prurigineuses et cuisantes. Le premier placard lentement extensif fut, en 1916, biopsié et traité à l'Hôpital Saint-Joseph, par un curettage à la suite duquel la malade resta guérie deux ans.

En 1918, réapparition *in situ* d'un nouveau placard qui gagne peu à peu toute la face muqueuse de la lèvre droite.

Enfin, depuis 3 mois, apparition de nouvelles lésions analogues sur la face muqueuse de la moitié inférieure de la grande lèvre gauche.

Objectivement, le placard droit, de teinte rougeâtre uniforme, à contours bien limités, un peu cycliques, est à peine saillant, lisse, sec, sauf vers l'entrée du vagin, où l'on note

peut-être un peu d'exulcération avec suintement séreux. Aucune infiltration même papyracée à la palpation. La lésion se continue en haut vers le capuchon clitoridien, où elle déborde un peu sur le tégument cutané.

La lèvre gauche, qui présente, à sa moitié supérieure, les caractères de l'atrophie sénile, offre, à considérer dans sa moitié inférieure, un placard rouge, ovalaire, lisse et également non infiltré.

Toutes ces lésions se continuent insensiblement avec la muqueuse saine en arrière. Le col et le corps utérins sont normaux. Il n'y a pas d'adénopathie, ni aucune autre lésion constatable sur la peau du reste du corps.

Cette malade, mère de 5 enfants bien portants, toujours bien réglée jusqu'à 44 ans, est dans un excellent état de santé. On ne relève absolument rien dans ses antécédents, tant personnels qu'héréditaires.

Elle ne présente aucun stigmate de spécificité (en particulier pas de leucoplasie buccale) et la réaction de Wassermann et celle de Hecht, faites dans le service, sont toutes deux négatives.

L'examen viscéral reste silencieux.

Les urines sont normales, sans sucre ni albumine.

B) DESCRIPTION HISTOLOGIQUE (planche A)

Sur une biopsie faite sur la grande lèvre droite, de même qu'à l'examen de la pièce après exérèse, on est de suite frappé à un petit grossissement (voir planche A figure 1) et, au niveau de la lésion, par une hyperplasie des plus nettes de l'épiderme, épiderme dont les bourgeons interpapillaires sont allongés en acanthose, tantôt formant de longues digitations, tantôt constituant une acanthose massive où les bourgeons sont soudés

PLANCHE A

FIGURE 1. — Remarquer :

- la limitation vraiment nette de la lésion (à gauche de la figure);
- l'épaississement de la couche cornée dans la zone atteinte (kératine de la muqueuse cutisée);
- l'hyperplasie acanthosique de l'épiderme.

FIGURE 2. — Remarquer :

- la limitation toujours nette de la lésion;
- la couche cornée épaissie avec présence de cellules dyskératosiques (corps ronds);
- le stratum granulosum;
- le corps muqueux avec :
 - des cellules dyskératosiques,*
 - à noyaux pycnotiques ou caryorexhiques et vacuolisation périnucléaire.
 - des cellules atypiques à noyaux monstrueux,*
 - une cellule à manteau,*
- la caryolyse et les mitoses (régulières et asymétriques);
- le derme infiltré.



$\frac{6.5}{1}$

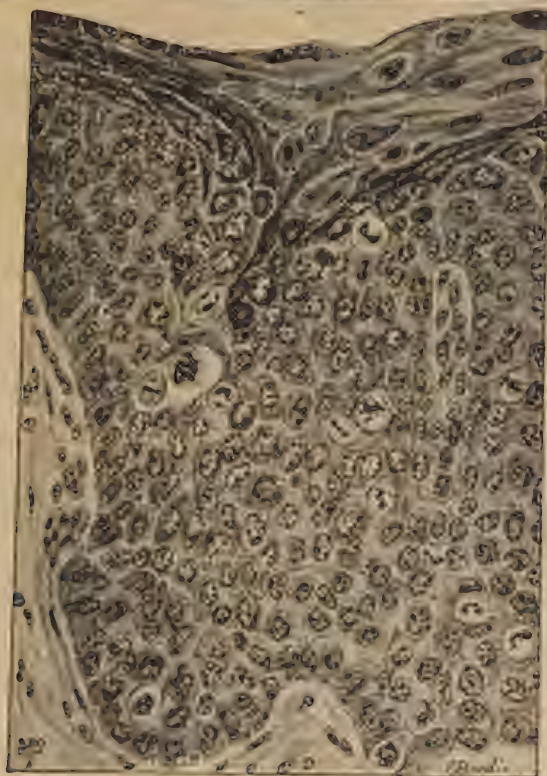


PLANCHE A

les uns aux autres, tandis que les papilles dermiques sont plus ou moins écrasées.

On remarque également de suite, comme le fait bien voir la partie gauche de la figure I (planche A), un arrêt brusque de la lésion; l'épiderme malade passant sans transition aucune à l'épiderme normal, et la zone superficielle de la muqueuse, ici en particulier, marquant une modification brusque d'épaisseur et aussi de structure, comme nous allons le voir à un plus fort grossissement.

En zone atteinte, d'ailleurs, cette partie la plus superficielle de la muqueuse est, par places, cutisée (couche de kératine recouvrant une couche granuleuse) tandis qu'en d'autres points, le stratum granulosum manque, et la kératine est remplacée par une couche de parakératose.

Un plus fort grossissement (figure II planche A, où nous avons choisi comme exemple, à dessein, un endroit en bordure de la lésion) nous montre d'abord en surface de la muqueuse, dans une zone, épaissie kératinisée, des corpuscules ronds ou ovalaires, avec ou sans noyaux, (corps ronds ou grains) éléments que l'on rencontre en d'autres points semblables kératinisés de la muqueuse; au dessous, dans ces mêmes régions, on voit un stratum granulosum, puis un corps muqueux de malpighi dont les cellules arrondies ont souvent conservé l'aspect dentelé avec intégrité de l'appareil exoplastique d'une part (voir planche A1 de la même malade) et d'autre part sont inégales avec noyaux disparates.

En effet, parmi les cellules de ce dernier, un certain nombre se différencient avec la plus grande netteté et c'est ainsi que l'on rencontre :

D'une part des cellules rondes ou ovalaires avec membrane



PLANCHE A¹

Remarquer : l'intégrité de l'appareil exoplastique

à double contour (comme si ces cellules étaient logées dans une vacuole du corps muqueux) cellules à noyau simple, déformé le plus souvent et d'aspect foncé pycnotique, cellules dont le protoplasma a subi une vacuolisation périnucléaire ou bien se trouve chargé de grains de kératohyaline; ce sont là des cellules malpighiennes dyskératosiques.

D'autre part, en abondance moyenne, on note des cellules atypiques, à noyaux énormes bourgeonnants, parfois granuleux, au sein d'une vacuole protoplasmique; souvent même la liquéfaction du protoplasme est totale et le noyau atypique est inclus dans une grosse vacuole; ces cellules, d'ailleurs, sont trois ou quatre fois plus volumineuses qu'une cellule malpighienne normale et parfois leurs noyaux sont multiples.

En très grande abondance, on voit des cellules à noyaux pycnotiques où les éléments sont tantôt pourvus d'une membrane à simple contour et d'un protoplasma homogène, tantôt ont une membrane à double contour et présentent une vacuolisation périnucléaire du protoplasme. Exceptionnellement dans nos coupes, il nous a été donné de voir l'aspect décrit sous le nom de cellules à manteau, comme il en existe une sur la figure II de la planche A.

Nous signalons aussi la présence de cellules dont les noyaux sont en caryolyse et d'autres, nombreuses, en état de division mitotique, mitoses soit régulières, soit irrégulières et asymétriques, pluripolaires. Toutes ces cellules métatypiques donnent l'impression d'éléments en voie d'évolution néoplasique. *On ne trouve d'ailleurs, dans le derme, aucune cellule ayant émigré en dehors de la couche épithéliale matricielle.*

L'examen du derme comporte dans les zones papillaire et sous-papillaire, des infiltrats cellulaires nodulaires ou diffus, riches en polynucléaires et surtout en plasmazellen. Les vaisseaux sont assez ectasiés et l'on constate la présence de néovaisseaux à parois embryonnaires, sans division cellulaire.

Les glandes et le tissu conjunctivo-élastique sont normaux.

Nous ne ferons que rappeler que sur la lèvre gauche, il nous a été donné de voir le même ordre de lésions, mais moins avancées. L'évolution cellulaire dyskératosique y est seulement ébauchée.

Tout ce que nous venons de décrire est donc ce qui se passe histologiquement dans les cas de maladie de Bowen des muqueuses n'ayant pas subi l'évolution cancéreuse.

**Deuxième cas. — Maladie de Bowen ayant subi
l'évolution cancéreuse**

A) DESCRIPTION CLINIQUE

La deuxième malade nous a été fournie par le Docteur Cailliau que nous ne saurions trop remercier de sa grande amabilité et des excellents conseils qu'il nous a toujours prodigués en qualité d'histologiste du service de notre maître le Docteur Hudelo.

Mme B..., 66 ans, entre à l'Hôpital de l'Association Léopold Bellan le 9 avril 1923, se plaignant de douleurs « dans le bas ventre » de mictions douloureuses et d'un prurit vulvaire; tous phénomènes qui durent depuis quelques mois et n'ont fait que s'accroître jusqu'à son entrée à l'hôpital. A cette époque, objectivement elle présente du kraurosis de la vulve puis, en découvrant les petites lèvres, on aperçoit sur la lèvre droite un placard rougeâtre à contours bien limités, placard lisse, brillant, légèrement suintant mais sans exulcération. Le palper décèle une induration de la lésion avec en plus une certaine infiltration de la petite lèvre. Sur la petite lèvre gauche, même placard rouge, lisse, induré, infiltré.

La lésion se poursuit des deux côtés vers le haut, si bien que le canal de l'urèthre est envahi mais perméable (cet envahissement explique vraisemblablement les mictions douloureuses). En profondeur, la lésion s'étend dans le vagin dont la muqueuse est épaissie, et infiltrée sur une étendue de 5 centimètres d'avant en arrière.

A noter l'absence d'hyperkératose apparente, Cet épaississement s'efface progressivement et le fond du vagin est souple.

Le col utérin est normal, sans érosion, sans induration, le

palper utérin ne révèle aucune augmentation de volume du corps, ni déformation.

On perçoit des adenopathies légères dans la fosse iliaque droite.

Cette malade, mère de 7 enfants, ayant atteint la ménopause à l'âge de 40 ans est dans un excellent état de santé générale. Dans ses antécédents, tant personnels qu'héréditaires, rien à relever.

Comme dans le premier cas, on ne trouve aucun stigmate de spécificité et la réaction de Wassermann faite fut négative.

Négative aussi l'exploration viscérale. L'examen des urines pratiqué, ne note la présence ni d'albumine, ni de sucre.

B) DESCRIPTION HISTOLOGIQUE

Plusieurs biopsies ont été pratiquées sur ces lésions tant en bordure que sur la masse centrale du placard.

En bordure (bord libre de la petite lèvre droite) un petit grossissement nous montre un épiderme épaissi notablement dans son ensemble, et une transition nette entre l'épiderme sain et l'épiderme altéré. Ce dernier révèle une muqueuse partiellement cutisée, recouverte tantôt d'une couche de kératine reposant sur une granuleuse très réduite, plus souvent d'une couche parakératosique (sans couche granuleuse) assez épaisse; par endroits, on remarque, dans cette couche cornée imparfaite, quelques rares corps ronds hyalins.

Le corps muqueux sous jacent est hyperplasie papillomateux

Les papilles du derme sont amincies par l'hyperplasie du corps muqueux, comme étouffées par l'hypertrophie des bourgeons interpapillaires. L'ensemble de la zone sous papillaire est le siège d'une infiltration cellulaire plus ou moins

riche suivant les points mais qui se limite assez nettement du côté du chorion lequel paraît sain.

Un fort grossissement nous montre que, dans le corps muqueux, les cellules, pour la plupart, ont conservé leurs filaments exoplastiques. Il n'y a pas d'œdème intercellulaire et les cellules ne se détachent pas les unes des autres; que, d'autre part, elles sont irrégulièrement rangées et disparates, offrant de grandes différences de forme, de dimensions et d'aspect de leur noyau.

Certaines d'entre elles, rondes ou ovalaires se distinguent par leur taille plus grande, possèdent un noyau simple ou multiple (deux ou trois) bourgeonnant, un protoplasme souvent chargé de grains de kératohyaline; parfois ces cellules sont logées dans une vacuole du corps muqueux, souvent elles sont limitées par une membrane à double contour (ces caractères indiquent bien une lésion dyskératosique).

D'autres éléments cellulaires également plus volumineux, parfois même monstrueux, présentent un protoplasme vacuolisé avec un gros noyau bourgeonnant, mûriforme, remplissant à peu près l'élément.

Tous ces noyaux, souvent multiples ou multilobés, sont parfois en mitose, d'autres pycnotiques, ou d'autres fragmentés en grains inégaux par Caryolyse... on est donc frappé par l'aspect atypique de ces éléments et en particulier par les *altérations nucléaires*.

Du côté du derme, l'examen de la zone sous-papillaire montre que l'infiltrat inflammatoire est constitué de polynucléaires et surtout de plasmazellen et, qu'en outre, il y a une distension assez marquée des vaisseaux sanguins.

Si maintenant nous examinons une lésion de la masse

centrale, on voit qu'elle offre l'aspect d'une tumeur composée de masses épithéliales arrondies, ovalaires, lobulées anastomosées entre elles. Le stroma en est lâche, à travées étroites, parcouru de quelques vaisseaux ectasiés et se laissant passivement envahir.

Les cellules composant les amas épithéliaux offrent divers aspects; les unes petites et foncées, conservant plus ou moins leurs filaments exoplastiques, sont en général peu différenciées et possèdent un noyau clair, volumineux et nucléolé.

D'autres éléments très nombreux et d'aspect variable, nous rappellent d'une part l'atypie très marquée, d'autre part les différents stades d'évolution de la cellule dyskératosique; toutes altérations identiques à celles que nous avons déjà signalées dans les lésions épidermiques dont elles proviennent à un fort grossissement en effet on observe :

1°) Des cellules avec espace clair périnucléaire, cellules œdémateuses (altération cavitaire) dont les noyaux sont multiples ou hypertrophiés, souvent pycnotiques.

2°) Des cellules dont l'endoplasme est complètement vacuolisé, ou dont la vacuole dessine un anneau, un croissant clair autour de noyaux également difformes ou multiples parfois en caryolyse; cellules dont l'exoplasme est le plus souvent intact (les cellules ne se détachant pas).

3°) D'autres cellules, dépassant de 4 à 5 fois la taille de leurs voisines, sont monstrueuses, hydropiques; quelques-unes d'entre elles seulement, sont entourées d'une membrane à double contour (aspect assez exceptionnel dans la maladie de Bowen comme jusqu'ici cad de la peau).

Dans ces cellules à double contour, le protoplasma de la cellule incluse est chargé de kératohyaline; mais surtout tous

ces éléments monstrueux renferment des noyaux, ou géants ou multiples ou multilobés, tantôt en pycnose, tantôt en caryolyse. L'aspect d'inclusion cellulaire est tout à fait net dans quelques éléments (rares il est vrai) qui semblent bien avoir pénétré l'intérieur vacuolisé d'une deuxième cellule dont elles ont repoussé le noyau à la périphérie (cellule palléale ou à manteau de Darier).

4° D'autres cellules, enfin, au stade achevé de kératinisation viciée, se présentent sous l'aspect de globes ou de boules hyalines, de couleur rose uniforme par léosine, vrais corps ronds de Darier; mais ces dernières cellules sont très peu nombreuses dans ces coupes de la masse centrale et se voient presque uniquement au milieu d'une couche parakératosique et seulement en des endroits où l'épiderme est encore reconnaissable.

De tout cet ensemble de cellules constituant les amas épithéliaux, nous retiendrons l'aspect pycnotique ou caryorhexique, la fréquence plus ou moins grande des mitoses, enfin l'aspect monstrueux de beaucoup de ces noyaux (peu de noyaux nains).

Enfin, il nous a été possible d'observer dans différentes coupes, et ceci a un certain intérêt, la tendance de la kératinisation à englober plusieurs groupes cellulaires et constituer des globes épidermiques; mais, à la vérité, ceux-ci sont incomplets, dépourvus de kératohyaline, parakératosiques.

**Troisième cas. — Cancer de Bowen. — Maladie de Bowen
ayant subi l'évolution cancéreuse**

A) DESCRIPTION CLINIQUE

Mme R..., 43 ans, vient consulter à l'Hôpital Léopold Bellan, en octobre 1923, se plaignant de douleurs « dans le bas ventre » et de pertes vaginales hémorragiques, assez abondantes par moments. Ces symptômes existaient depuis plusieurs mois déjà, tandis que l'état général déclinait lentement, la malade accusant un amaigrissement net.

A ce moment, objectivement, elle présente du kraurosis de la vulve, mais rien d'autre à l'examen extérieur. Mais le toucher, suivi de l'examen au spéculum, vont nous montrer une lésion portant à la fois sur le col et le corps de l'utérus et atteignant les deux culs-de-sac vaginaux.

Sur le col on voit une ulcération à bords évasés, à fond bourgeonnant, dépassant en hauteur les limites du bord; ces bourgeons sont d'un rouge vif assez intense et de consistance plutôt molle au palper. La partie adjacente du col utérin est infiltrée et dure, et cette infiltration se prolonge profondément jusqu'aux deux culs-de-sac.

Le corps utérin apparaît déformé et dur, augmenté de volume, rigide.

Le palper des culs-de-sac droit et gauche montre une induration très nette et le palper combiné au toucher montre que l'utérus est tout à fait immobilisé et fixé. Il n'y a pas d'adénopathies perceptibles. Cette malade, ménopausique, dans un mauvais état de santé générale, asthénisée et très amaigrie, ne présente rien à relever dans ses antécédents héréditaires ou

personnels. L'examen de ses urines n'a montré ni sucre, ni albumine.

B) DESCRIPTION HISTOLOGIQUE

De nombreuses coupes et préparations histologiques de ce troisième cas ont pu être faites à plusieurs reprises et en différents points de la lésion.

Sur les préparations de *quelque étendue*, nous avons pu remarquer des zones comportant des lésions différentes; d'une part des régions nettement dyskératosiques avec cancer des dyskératoses, d'autre part des zones non dyskératosiques revêtant l'aspect des néoplasmes, celui des pavimenteux typiques ou atypiques. En particulier nous allons retrouver ici sur certaines coupes (planche B.) les principaux caractères des lésions épidermiques de Bowen que nous avons déjà décrits dans le cas princeps.

C'est ainsi que si l'on examine la figure I de la planche B, on reconnaîtra de suite comme sur la planche A, un *arrêt brusque* de la lésion épidermique dans la partie gauche de celle-ci. (Peut-être la reproduction forcément exiguë de ces coupes, permet-elle de se rendre moins bien compte de ce fait, ici, que sur la première planche; mais nous certifions que la chose était nette sur les coupes vues au microscope) arrêt marqué par une variation d'épaisseur de l'épiderme, par la cessation de la papillomatose irrégulière qui caractérise la lésion elle-même et aussi par un changement net de structure de l'épiderme, où l'on cesse de voir des cellules inégales, non ordonnées, dyskératosiques et atypiques.

La partie superficielle de l'épiderme n'est, il est vrai, revêtue d'aucune couche de kératine qui s'est exfoliée vraisemblable-

PLANCHE B

FIGURE 1. — Remarquer :

- l'épiderme hyperplasie et acanthosique succédant brusquement à l'épiderme normal ;
- les corps ronds et les cellules, dyskeratosiques en grand nombre dans l'épiderme ;
- les cellules atypiques ;
- les cellules en migration dans le derme.

FIGURE 2.

Cette figure montre d'une façon frappante la persistance des filaments exoplastiques et l'existence de nombreux éléments atypiques.

Remarquer en particulier :

- deux cellules à manteau ;
- des éléments à noyaux bourgeonnants,
ou multiples,
ou en caryolyse ;
- un plasmode multinucléé ;
- la vacuolisation périnucléaire de nombreuses cellules ;
- la caryolyse et les pycnoses.



PLATE 10. (Continued)

PLANCHE C

Remarquer :

- l'évolution vers le globe corné ;
- la conservation de l'exoplasme ;
- les éléments pycnotiques dans une vacuole ;
- une figure d'inclusion cellulaire ;
- cellule à manteau ;
- deux mitoses ;
- les cellules à noyaux multilobés, monstrueux ;
- enfin deux cellules détachées des bourgeons anthosiques
et qui diffusent dans le derme.



PLANCHE C (3° cas)

ment. Elle ne présente pas non plus l'aspect normal de la couche malpighienne en desquamation comme on l'observe sur les muqueuses.

Sur toutes nos coupes, le plus souvent, l'épiderme est à nu, il est recouvert d'une couche d'aspect fibrineux dans laquelle on trouve des polynucléaires et, par places, des corps ronds hyalins nucléés et anucléés.

Étudiions de plus près et à fort grossissement les lésions épidermiques en détail; si l'on veut jeter un coup d'œil sur les planches B et C qui en proviennent et qui en sont des exemples les mieux choisis, on va trouver, d'une part des signes de kératinisation viciée et aussi ceux d'une atypie cellulaire remarquable, d'autre part des signes qui indiquent que la lésion a le plus souvent dépassé le stade précancéreux et montre une néoplasie maligne en plein développement.

On y distingue encore l'évolution de la cellule malpighienne vers l'état dyskératosique terminal (stade du corps rond); à côté de cellules malpighiennes normales on y voit, en effet, des cellules ayant conservé leur exoplasme, entourées parfois d'une membrane à double contour, comporter un protoplasme tantôt chargé de kératotyaline, tantôt partiellement vacuolisé autour du noyau, tantôt totalement liquéfié. Le noyau de ces éléments, simple le plus souvent, parfois multiple, est tantôt foncé et régulièrement rond, tantôt difforme à tendance bourgeonnante, parfois pycnotique, parfois caryorhexique.

D'autres cellules présentent un corps protoplasmique hyalin avec noyau central petit et foncé, ou noyau excentrique; dans certaines coupes, ces cellules sont anucléées (corps ronds, grains) et ressemblent à des corpuscules hyalins d'où le noyau

a été peu à peu expulsé; ces derniers éléments cellulaires ont atteint le stade dyskératosique terminal.

A côté de cette évolution dyskératosique, on constate l'évolution parallèle d'autres cellules vers l'atypie. En effet, de nombreux types cellulaires, tranchant sur les autres dans nos coupes, peuvent être englobés dans 3 variétés principales plus ou moins modifiées :

1°) D'une part, ce sont quelques éléments où l'aspect de double contour paraît dû à la pénétration d'une cellule vacuolisée par une autre cellule. Cet aspect d'inclusion cellulaire est surtout très net lorsque celle qui pénètre repousse à la périphérie le noyau de la cellule pénétrée; c'est ainsi que sur la figure II de la planche B en sont figurés deux beaux exemples; on peut voir en effet, à la partie gauche de celle-ci, deux éléments de forme ronde, à protoplasme hyalin et nucléé, ayant pénétré chacun dans une cellule dont le protoplasme est liquéfié ayant refoulé le noyau de celle-ci contre sa membrane externe qui est à simple ou double contour; ce noyau refoulé est gros, bourgeonnant, très atypique en forme de croissant lobulé et possède des nucléoles. Cet ensemble constitue la cellule palléale ou cellule à manteau de Darier.

2°) Ailleurs on voit d'autres éléments très volumineux constituer de vrais plasmodes multinuclées (comme nous en avons reproduit un exemple sur la planche D), ceux-ci sont formés d'une masse protoplasmique hyaline semée de nombreux noyaux, offrant souvent des figures d'*inclusion cellulaire* (noyaux multiples détachés ou moniliformes, bourgeonnants, monstrueux, corps ronds inclus). Dans certains cas où le protoplasme est conservé (et non plus hyalin) celui-ci renferme des grains de kératohyaline).



PLANCHE D (3^e cas) Plasmode

3°) De nombreux éléments 4 à 6 fois plus volumineux qu'une cellule normale, dont le protoplasme est tantôt respecté, tantôt liquéfié et présente un noyau volumineux, souvent bourgeonnant, parfois multiple, parfois en caryolyse.

Cependant, l'élément assez souvent rencontré est cette grosse cellule dont le noyau monstrueux et multilobé est inclus dans une vacuole protoplasmique.

Signalons enfin la fréquence des mitoses dans nos préparations, mitoses symétriques ou asymétriques et pluripolaires. Mais quel que soit l'aspect revêtu par la cellule malpighienne ce que l'on note là encore, c'est que la membrane cellulaire est nette, adossée à celle des cellules voisines, le plus souvent aussi maintenue *en place par un exoplasme intact* (conservation des filaments d'union) et que la cellule s'isole dans une vacuole.

Ce qui frappe aussi surtout c'est l'*irrégularité des noyaux* dont un petit nombre seulement est normal, mais la plupart sont énormes, monstrueux, bourgeonnants, ou doubles ou multiples, souvent en pycnose ou encore en caryorexhis.

Ainsi donc, les cellules malpighiennes ont des destinées différentes; tantôt les cellules suivent l'évolution dyskératosique complète et atteignent le stade du corps rond (kératinisation viciée et achevée) tantôt elles évoluent vers l'atypie cellulaire (cellules monstrueuses, plasmodes avec inclusions cellulaires, cellules à manteau) et ces éléments atypiques aboutissent progressivement à l'état pycnotique et au caryorexhis.

Parfois, enfin, la tendance des cellules malpighiennes à la kératinisation semble englober plusieurs groupes cellulaires, comme pour aboutir à la formation d'un globe corné; mais cette évolution cornée n'aboutit pas; elle n'atteint même pas le stade parakératosique remarqué dans l'observation précédente (voir planche C en haut de la figure I, un globe corné en voie d'évolution).

Telles sont les lésions épidermiques, mais l'examen d'autres coupes contenant surtout des lésions dermiques nous a permis de nous rendre compte de celles-ci. D'ailleurs, si l'on veut bien examiner attentivement, même les planches B et C, reproduction surtout de lésions épidermiques, on se rend compte déjà d'un bourgeonnement partant de l'épiderme (ce qui montre bien, en passant, que les bourgeons cancéreux qui infiltrant le derme et les autres tissus, viennent de lui) s'infiltrant dans le derme; ceci est net sur la planche C.

Nous ne pouvons nous étendre, pour éviter des redites, sur la description des lésions dermiques observées sur de nom-

breuses coupes; elles ne font que reproduire fidèlement la structure bien spéciale de l'épiderme et sur laquelle nous nous sommes suffisamment appesantis.

Rappelons simplement qu'autour des amas épithéliaux plus ou moins lobulés qui les constituent, s'étend un stroma à travées plus ou moins étroites, assez vasculaires et constitué de polynucléaires mais surtout de plasmazellen.

Discussion Diagnostique

Cliniquement, en somme, *dans les deux premières observations*, nous nous trouvons en présence de deux femmes d'un certain âge présentant une lésion vulvo-vaginale dont le début remontait dans le premier cas à plusieurs années, dans le deuxième cas à plusieurs mois; encore faut-il spécifier que, dans ce dernier cas, l'on fut obligé de fixer arbitrairement le début à l'apparition des troubles fonctionnels; or ceux-ci ne semblaient-ils pas traduire déjà l'extension de la lésion à la région uréthrale ?

Nos deux malades ménopausiques présentaient du kraurosis de la vulve, ébauché dans le premier cas, net dans le second. Toutes deux accusaient un prurit local léger; toutes deux enfin présentaient un *placard rougeâtre, bien limité, à peine saillant, lisse, brillant*, sans exulcération ou à peine; mais tandis que chez la première, le palper ne décèle aucune induration de base, chez l'autre, au contraire, existe une induration légère, dermo-muqueuse. Enfin, chez toutes deux, en somme, pas d'adénopathie appréciable.

Dans la *troisième observation*, il s'agit bien aussi d'une femme d'un certain âge dont le début de l'affection remonte à plusieurs mois, mais dont l'état général, cette fois, est très atteint et qui présente non plus une localisation vulvovaginale

mais utérovaginale, d'une lésion autrement avancée et rappelant par son ulcération, ses bourgeons, son infiltration et son extension, tout à fait le cancer. Aucune métastase à signaler.

Bref, nous constatons l'heureux hasard qui a voulu qu'en si peu de temps, nous puissions avoir entre nos mains les trois étapes successives d'une même affection :

D'abord une lésion n'ayant pas subi l'évolution cancéreuse

(1^{er} cas);

Puis une lésion commençant à évoluer (2^e cas) mais gardant encore le caractère type.

Enfin une lésion complètement évoluée en cancer (3^e cas) - ayant perdu son autonomie clinique comme cela se voit, d'ailleurs, dans le cancer développé sur verrue seborréique, par exemple, ou toute autre lésion et qui, à son complet développement, ne présente plus l'élément initial précancéreux.

En présence de telles malades, à quels diagnostics pouvait-on s'arrêter ?

A ce sujet, nous avons le devoir de distinguer le premier cas non cancérisé et les deuxième et troisième cas cancérisés nettement :

1^o) DANS LE PREMIER CAS, VRAIE MALADIE DE BOWEN.

Nous passerons très rapidement sur les lésions qui ne présentent en somme avec lui que des rapports objectifs très lointains, tels que :

— *La leucoplasiè vulvovaginale* pouvant évidemment accompagner un kraurosis vulvæ, mais qui a une coloration blanchâtre bien différente.

— *Les diabétides cutanoé-muqueuses*, avec, comme dans notre cas, un prurit associé, mais dont les lésions sont mal limitées sans aucune infiltration ni évolution toujours progressive et s'accompagnent de glycosurie, ici absente.

— *La syphilis tertiaire des muqueuses* qui, sur terrain vérifié syphilitique, se présente comme une nappe rouge, moins uniforme, de plus, ulcéreuse ou scléreuse et histologiquement uniquement dermique comme lésion.

— *Le lupus des muqueuses* enfin, qui peut être parfois bien limité, cela est vrai, mais donne de l'atrophie et, histologiquement, est lui aussi une lésion dermique.

Mentionnons seulement pour mémoire l'aspect parfois erythroplasique de certaines radiodermites.

Mais seule, en réalité, une variété connue d'épithélioma des muqueuses, affectant cette même chronicité, cette bénignité toute relative, cette résistance absolue à tout traitement, hormis l'extirpation large, cliniquement un aspect érythroplasique devait nous occasionner une longue discussion.

C'est l'*Epithélioma papillaire nu* de Darier (1893) décrit ensuite sur le gland par Queyrat, en 1911, sous le nom d'Erythroplasie (par analogie et comparaison à leucoplasie).

Ce sont là deux termes identiques s'adressant à la même lésion. Si, en effet, nous nous reportons à la dernière édition du *Précis de Dermatologie* de Darier (1923) on y lit ceci à l'article Erythroplasie :

« J'adopte le nom d'Erythroplasie, proposé par Queyrat pour une affection précancéreuse que j'avais décrite avec mon maître Fournier, en 1893, et dénommée épithélioma papillaire nu. Elle peut se rencontrer sur la muqueuse buccale, la langue, les lèvres, les joues, le gland et le prépuce, ou la vulve sous

forme d'une surface rouge velvétique et brillante, bien circonscrite, affection d'origine inconnue, la syphilis étant inconstante chez ces malades, affection très lentement extensive, indéfiniment persistante et résistant à tous les topiques. Elle évolue tôt ou tard en un épithélioma spinocellulaire avec emprise précoce des ganglions correspondants. »

C'est donc bien cet aspect tout à fait érythroplasique que nous retrouvons chez notre première malade, *mais cliniquement et cliniquement seulement.*

Mais si nous ne pouvons ne pas admettre la similitude clinique de notre observation avec l'Erythroplasie ou Epithélioma papillaire nu, *nous ne pouvons, en tout cas, absolument pas, de par l'examen histologique, ranger notre lésion vulvo-vaginale dans le groupe très disparate de l'Erythroplasie.*

En effet, qui a-t-on donné jusqu'ici comme test histologique à l'Erythroplasie ?

— Si nous nous reportons à la première description, cad celle de Fournier et Darier en 1893; sous le nom d'Epithélioma papillaire nu, est décrite une lésion où l'épiderme est papillomateux, le sommet des papilles affleurant presque la surface du tégument externe (Epithélioma papillaire nu). Il n'y a pas de kératinisation normale au niveau des lésions (les cellules de surface s'aplatissent en conservant leurs noyaux). Le stratum granulosum a disparu et cette absence d'éleidine, jointe à la superficialité du sommet des papilles, explique la rougeur de la lésion.

Les bourgeons correspondent à une néoplasie composée de cellules malpighiennes *mal différenciées, petites* (même plus petites que normalement, dit Darier) *disposées sans ordre, dépourvues d'exoplasme*, ressemblant au corps muqueux

fœtal, à noyaux vacuolisés pour quelques-uns d'entre eux (donc, en somme, ferait penser à une origine basale des éléments néoformés). Il n'y a pas de globes cornés.

Bref, il s'agit d'une néoformation de nature épithéliomateuse (basale d'origine) mais cantonnée à la région des bourgeons interpapillaires et sans caractère envahissant.

— Si nous nous reportons maintenant à la description histologique d'un cas signalé par Morestin à la Société Anatomique de décembre 1905, nous voyons que nous avons affaire là, également, à un papillome mais dont, déjà, les cellules vasales ont tendance à proliférer (légèrement, il est vrai) vers la profondeur (mais en tout cas pas comme dans le cancer type). Ces mêmes cellules présentent une désorientation complète et offrent de nombreuses figures de karyokinèse.

Bref, c'est encore une tumeur à point de départ de la basale, mais il y a dans les deux couches superficielles de la muqueuse et au centre des bourgeons interpapillaires, *de nombreux globes épidermiques*, incomplets il est vrai, mais tout de même subissant un début d'évolution cornée. Enfin il y a une couche de cellules parakératosiques en surface. Il n'est pas fait mention, du moins au niveau même de la lésion, de la persistance ou non du stratum granulosum.

— En 1911, lorsque M. Queyrat, à la Société de Dermatologie, décrivait ses 4 cas d'Erythroplasie du gland, la seule description histologique donnée est bien encore celle d'un papillome, recouvert en surface d'une couche parakératosique, mais d'un papillome à *cellules bien différenciées* (non plus fœtales), *hypertrophiées cette fois, avec exoplasme intact*. De plus, il revêt en profondeur l'aspect épithéliomateux (présence dans le derme d'îlots cellulaires composés de 5 à 10 cellules

néoplasiques disposées concentriquement mais sans processus de kératinisation et sans formation de vrais globes épidermiques). *Enfin, il y a absence de toute cellule dyskératosique.*

— Darier, dans la dernière édition de son *Précis de Dermatologie* (1923) donne comme description histologique de l'Erythroplasie : « Hyperplasie des bourgeons interpapillaires en largeur et en hauteur avec abrasion superficielle et infiltration cellulaire très modérée, dans la couche superficielle du derme » et dans ce même article il ajoute que « l'Erythroplasie évolue tôt ou tard en Epithélioma spinocellulaire envahissant avec emprise précoce des ganglions correspondants ».

— M. Darier, lui-même, (qui a bien voulu examiner nos coupes et que nous remercions bien sincèrement de l'excellent accueil qu'il nous a réservé et de l'appui de sa haute compétence histologique) nous a affirmé avoir observé plusieurs cas d'érythroplasie (non publiés) *et dans lesquels il ne retrouvait jamais absolument les mêmes lésions*; en particulier il n'a pu personnellement retrouver l'aspect spécial de superficialité du sommet des papilles, qu'il avait lui-même décrit dans son épithélioma papillaire nu en 1893. Déjà à cette époque, d'ailleurs, n'écrivait-il pas : « Nous pensons qu'entre les épithéliomas de cette variété (papillaire nu) et les épithéliomas pavimenteux lobulés et tubulés ordinaires on observe toutes les formes de passage. »

Nous regrettons de n'avoir pu constater la publication de plus nombreux faits d'érythroplasie, que nous aurions pu discuter histologiquement; mais, par l'exposé que nous venons de faire, la grande diversité histologique des cas envisagés jusqu'alors nous semble déjà amplement établie.

— Nous savons bien qu'il pourrait nous être objecté que

l'anatomie pathologique de l'Erythroplasie n'existe pas encore et que l'aspect dit « Erythroplasie » pourrait bien être réalisé par plusieurs processus; mais même en admettant que la définition histologique de cette dermatose ne soit pas encore donnée « *sine varietur* » comme le dit Civatte dans la discussion qui a suivi la présentation de notre première malade à la Société de Dermatologie (avril 1922). Nous ne pouvons souscrire à l'opinion de cet auteur que notre cas serait un des chaînons qui manquaient pour relier les descriptions trop différentes données jusqu'ici à l'Histologie de l'Erythroplasie.

Car il ne s'agit pas ici uniquement d'un stade intermédiaire métaplasique, simplement voisin de celui de la maladie de Bowen. La dyskératose joue ici un bien plus grand rôle et, de plus, il y a, présents, tant d'autres caractéristiques jusqu'ici décrites dans la maladie de Bowen cutanée, *que nous ne pouvons que conclure à une localisation muqueuse de celle-ci.*

2°) DANS LE DEUXIÈME CAS où l'aspect objectif ne se différencie du premier que par un degré plus marqué d'infiltration, la même discussion diagnostique (que nous venons de voir) se pose pour lui, avec cette particularité qu'il y a un processus histologique de cancérisation en évolution, puisque les cellules ont émigré; et dès lors, histologiquement, la discussion va être la même que celle que nous allons entamer pour le troisième et dernier cas.

3°) LE TROISIÈME CAS, que nous allons envisager, mérite, lui, *le diagnostic clinique et histologique des cancers habituels.*

Ce cas, dont nous avons déjà indiqué les différences cliniques avec les deux premiers est, d'aspect, *une tumeur*

cancéreuse dont le diagnostic clinique avec les autres cancers est impossible sans le secours du microscope.

Histologiquement alors, nous ne pouvions guère songer à une variété habituelle d'épithélioma. Facilement, en effet, nous pouvions reconnaître qu'il ne pouvait s'agir d'*épithélioma spino-cellulaire* habituel (pavimenteux typique), en particulier, puisqu'il s'agit de muqueuses ou de demi muqueuses, de l'Epithélioma sur leucoplasie (si fréquent comme forme de spino-cellulaire).

Déjà, cliniquement, l'aspect des lésions, la lente évolution de notre cas, l'absence de ganglions ne nous permettait pas de songer à celui-ci dont l'évolution est rapide et la tendance marquée à l'envahissement et à la réaction ganglionnaire.

De même, histologiquement, il nous était facile de voir que nous ne pouvions assimiler notre épithélioma dyskératosique à l'épithélioma pavimenteux typique. S'il s'était agi de spino-cellulaire, nous nous serions trouvés en présence, dans le derme, de larges trabécules ou de lobules irrégulièrement arrondis, amas épithéliaux frappant par leur analogie d'aspect avec celui des bourgeons malpighiens interpapillaires dont ils proviennent également, par leur aspect relativement clair et la présence de globes cornés à leur centre.

A un plus fort grossissement, nous aurions reconnu que les amas ou lobules épithéliaux étaient bien formés de cellules de dimensions variables mais du type des cellules épineuses normales (larges, ovalaires, de coloration claire, avec filaments d'union visibles, noyaux clairs munis de nombreux nucléoles) et que les cellules conservaient la faculté de suivre leur évolution vers la kératinisation normale, si bien que, tandis qu'à la périphérie des lobules, les cellules auraient revêtu le

type ci-dessus décrit, le centre des lobules, lui, nous aurait montré l'évolution cellulaire progressive, leur imbrication et leur aplatissement en globes cornés épidermiques ébauchés ou constitués; soit globes kératosiques (comportant des cellules chargées de kératohyaline en grains ou de cellules cornées) soit globes parakératosiques (composés de cellules cornées mais ayant conservé leurs noyaux).

En somme, on assisterait à l'agglomération d'un groupe cellulaire en vue d'une kératinisation alors que dans la dyskératose, une seule cellule isolée subit la kératinisation et encore une kératinisation viciée.

Nous nous serions rendu compte qu'il se serait agi d'un épithélioma typique dont les cellules sont comparables à l'épiderme normal et *qu'il n'y avait pas la lésion épidermique essentielle et spéciale par sa limitation, ses cellules dyskératosiques variées, qui permet dans notre cas de porter le diagnostic de cancer de Bowen.*

Sans doute, ces tumeurs comportent quelquefois des monstruosité cellulaires portant sur le noyau (de volume énorme, bourgeonnant, en pycnose, en mitoses multipolaires et asymétriques, avec nucléoles hypertrophiés, parfois des figures d'inclusion cellulaire).

Mais ces éléments monstrueux sont toujours en nombre restreint, *alors qu'ils sont si nombreux, si variés et surtout si remarquablement atypiques dans le cancer des dyskératoses.*

Nous savons également qu'un certain nombre de néoplasmes spino-cellulaires, peuvent présenter des éléments dyskératosiques, mais localisés habituellement à des zones réduites, de même que, par contre, dans les néoplasmes des dyskératoses (et c'est ce qui se produit dans notre cas) on peut rencontrer des globes cornés, mais ils sont parakératosiques et encore le

plus souvent incomplets. Le diagnostic de spino-cellulaire devait donc être écarté rapidement.

— De même l'*épithélioma pavimenteux atypique des muqueuses* se différencie bien nettement de notre cancer des dyskératoses des muqueuses. Il peut avoir quelques caractères communs tels que la lenteur d'évolution et l'intégrité ganglionnaire; mais cliniquement il se présente souvent, sur les demi muqueuses, comme une surface rougeâtre, mais de contour irrégulier, partiellement végétante, partiellement scléreuse et parsemée de petites ulcérations et ce n'est guère l'aspect que présentaient les lésions de notre malade.

Enfin, surtout, c'est histologiquement que la différenciation se fait facilement.

En effet, ses amas cellulaires ressemblent aux cellules basales épidermiques, donc cellules indifférenciées, proches des éléments embryonnaires.

Si donc il s'était agi d'épithélioma pavimenteux atypique des muqueuses :

Ou bien comme nombre d'auteurs l'envisagent (Darier. Roussy en particulier) l'on se serait trouvé en présence dans le derme de travées cellulaires larges ou étroites (tubes pleins) ou ramifiées en bois de cerf, ou parfois réticulées, travées dont la densité cellulaire se traduirait par une teinte foncée qui trancherait sur la teinte plus claire des tissus voisins. Un fort grossissement nous aurait montré que les cellules qui constituent ces travées étaient toutes du même type, toutes, petites, ovalaires ou allongées, particulièrement colorables, mais mal limitées et sans filaments d'union (sauf exception); que leurs noyaux très chromatiques étaient parfois anormaux (bourgeonnants multiples) remplissant toute la cellule, et qu'enfin

les cellules de bordure sont parfois disposées en palissade, qu'en outre la cellule, rappelant la cellule indifférenciée, on n'aurait dès lors aucune formation de globe épidermique (donc pas de tendance à la kératinisation normale).

Ou bien comme l'admettent d'autres histologistes (Ménétrier Masson, Cailliau etc...) dans l'épithélioma pavimenteux atypique des muqueuses, l'on se serait trouvé en présence de lobules tumoraux entourés de fines travées conjonctivo-vasculaires, lobules que ne pénètrent pas les vaisseaux, ce qui nous expliquerait la présence de foyers dégénératifs (granuleux ou muqueux, centrolobulaires, avec pycnose et leucocytes). Les cellules périphériques d'un lobule, placées près des vaisseaux seraient vivaces, petites et foncées; celles des régions moyennes, claires avec acidophilie (roses à l'éosine, orange) et tendance à la dégénération; les centrales entièrement dégénérées.

Tous aspects, en somme, nullement comparables à nos coupes et, d'ailleurs, là encore, on ne retrouverait pas la lésion épidermique caractéristique, nécessaire au diagnostic de maladie de Bowen, pas plus que l'on n'observerait des dyskératoses même monocellulaires ou des monstruosités nucléaires (exceptionnelles en tout cas) capables de donner le change avec celles des cancers des dyskératoses des muqueuses.

Il nous reste à envisager, pour avoir passé en revue les cancers épithéliaux, autres que ceux des dyskératoses, les *épithéliomas métatypiques* que l'on sait se distinguer en mixtes et intermédiaires.

Sur les premiers (épithéliomas métatypiques mixtes) nous serons brefs, car en somme s'ils ont, du moins cliniquement, l'aspect des basocellulaires, au point de vue évolutif, plus ou

moins tôt celui des spino-cellulaires, histologiquement ils ne se caractérisent que par l'association dans les coupes de zones à type basocellulaire dominantes et de quelques zones à type spinocellulaire mais sans kératinisation complète et, en particulier, dans ces dernières des globes cornés mais parakératosiques et à centre colloïde.

Dès lors, ils soulèvent la même discussion, présentent les mêmes dissemblances avec les cancers des dyskératoses et méritent les mêmes critiques que nous avons déjà accordées aux épithéliomas typiques et atypiques.

Quant aux épithéliomas métatypiques intermédiaires, formes d'ailleurs très rares et où les cellules ne sont ni franchement typiques ni franchement atypiques, on sait qu'ils représentent un type spécial différent et comme malignité évolutive et comme texture histologique.

Ils se reconnaîtraient à l'aspect réticulé parfois très finement dessiné de cordons à mailles étroites réduites à deux ou trois rangées cellulaires (ce qui attirerait l'attention sur elles et que l'on ne trouve nullement dans nos coupes) mais aussi à l'atypie des cellules qui, sans jamais rappeler celles des dyskératoses, s'écarteraient par leur aspect des autres variétés. Celles-ci n'ont pas l'orientation ni l'aspect tassé des basocellulaires; les cellules en sont plus volumineuses, plus claires (moindre affinité colorante) mieux délimitées que dans les basocellulaires. Par contre, elles sont également de formes variées (exceptionnellement forme régulière polygonale des cellules épineuses), sont parfois unies entre elles par des filaments d'union plus ou moins reconnaissables mais jamais aussi nombreux que dans les éléments spinocellulaires.

Enfin, elles peuvent, mais pas fatalement, évoluer vers la

kératinisation sous forme d'ébauches de globes ou alors de globes parakératosiques plus ou moins colloïdes.

Bref, si parfois la différenciation de leurs cellules est moins complète que dans les spinocellulaires, celles-ci, cependant, se rapprochent plus du type filamenteux que du type basal indifférencié, en somme s'écartant plus ou moins du type malpighien sans en avoir perdu tous les caractères; et, s'il n'est pas exceptionnel d'y rencontrer des parakératoses monocellulaires et multicellulaires, *on n'y observe jamais les atypies monstrueuses cellulaires et nucléaires surtout des dyskératoses de Bowen* pas plus qu'on n'y retrouve, comme dans les autres néoplasmes, la lésion épidermique limitée.

C'est donc un type spécial, d'ailleurs pas toujours facilement reconnaissable du basocellulaire et dont il partage aussi les différences avec notre cas.

Nous ne pouvons que passer sous silence le *cylindrome*, tumeur bien spéciale, à localisation vulvovaginale parfois il est vrai, et le *nævocarcinome* qui, tous deux, présentent vraiment trop de dissemblances avec le cancer de Bowen des muqueuses.

Dans tout ce diagnostic différentiel nous n'avons pas parlé à dessein de l'*Epithélioma pagétoïde* qui, d'ailleurs, histologiquement, peut avoir un polymorphisme impressionnant, basocellulaire en général mais pouvant acquérir des éléments de différenciation très variés et être mixte (baso et spino) voire même cylindromateux; pas plus que nous n'avons parlé de la *maladie de Paget* et de son cancer qui, tout en étant, comme la maladie de Bowen, une dyskératose, ne se différencie d'elle que par ce fait qu'elle atteint d'emblée un moins grand nombre de cellules. porte plus ses lésions sur les

cellules que sur les noyaux eux-mêmes... donne lieu à une plus grande desmolyse et à la perte des filaments d'union. Nous n'avons pas parlé de ces deux affections, disons-nous; *car il en a été décrit de nombreux cas en divers points des téguments mais jamais sur les muqueuses ou demi muqueuses.*

Donc nos trois observations, malgré les différences objectives en rapport avec le stade d'évolution qui caractérise chacune d'elles, présentent en effet des caractères communs et particulièrement nets, bien différents histologiquement de tout ce que nous venons de voir et, manifestement, il s'agit de trois cas de maladie de Bowen des muqueuses, dont les deux derniers ont subi l'évolution cancéreuse.

Nous retrouvons, en effet, dans nos trois descriptions, les caractères primordiaux, exigibles pour porter le diagnostic de maladie de Bowen cutanée, c'est d'abord la lésion épidermique dominante où l'on retrouve dans toutes nos coupes *la limitation particulièrement nette des lésions*, leur arrêt brusque (phénomène déjà relevé, d'ailleurs, cliniquement pour les deux premiers cas); *au niveau de celles-ci, l'épaississement anormal de l'épiderme*, en état d'hyperplasie des plus nettes; *le développement marqué et irrégulier des bourgeons interpapillaires*, aux dépens des plus saillants d'entre lesquels se fait manifestement la cancérisation pour nos deux derniers cas.

Au premier abord, on pourrait songer qu'il manque peut-être à nos observations, pour une identification totale, l'hyperkératose si notable et si souvent observée dans la maladie de Bowen du tégument externe mais très vraisemblablement, la localisation muqueuse est cause de cette absence.

Mais si l'on détaille maintenant la structure de l'épiderme malade, nous retrouvons ici aussi *la présence de parakératose*

avec quelques cellules dyskératosiques (corps ronds) dans la couche superficielle de la muqueuse.

En plein corps muqueux on y trouve, comme dans le Bor en de la peau, de nombreuses cellules dyskératosiques, dont quelques-unes même avec membrane à double contour et toutes ou presque, avec œdème et altération cavaire, vacuolisation, qui expliquent leur accroissement notable de volume.

Mais surtout, la lésion dominante et qui frappe de suite, comme dans le Bowen cutané, c'est l'atypie et l'irrégularité des noyaux (inégaux, disparates et monstrueux) dont très peu sont petits, nains et la plupart très gros, énormes; le plus souvent déformés, bosselés, doubles ou multiples et parfois en pycnose ou en carlyolyse et s'accompagnant, aussi, souvent d'un accroissement de volume monstrueux de la cellule qui les contient, d'où l'inégalité cellulaire.

Il n'est pas jusqu'à l'absence de desmolyse, la cohésion conservée de cellules qui, malgré le désordre structural, s'adosent les unes aux autres, conservent même le plus souvent leurs filaments d'union, qui ne rappelle encore la maladie de Bowen de la peau.

Quant au derme, il est intact ou presque dans le premier cas où l'on n'a qu'une infiltration cellulaire plus ou moins diffuse et une ébauche seulement de bourgeonnement de l'épiderme vers le derme.

Mais dans les deux autres cas où il y a cancérisation, il est nettement envahi par des amas épithéliaux plus ou moins lobulés ou ramifiés, qui, comme dans le cancer de Bowen cutané, proviennent nettement de la propagation en profondeur de la dyskératose épidermique, naissant aux dépens des bourgeons interpapillaires. C'est dire qu'elles reproduisent les

mêmes caractères structuraux de la lésion épidermique et que. *là encore, comme dans le cancer de Bowen cutané, c'est la lésion épidermique qui permet de porter le diagnostic de la nature spéciale de ce cancer.* On y voit aussi quelques globes épidermiques, mais ils sont incomplets et n'ayant pas abouti ou alors au stade parakératosique.

Nous pouvons donc affirmer qu'il s'agit bien là dans nos trois observations de trois maladies de Bowen des muqueuses vulvovaginales et utérines, la première à l'état précancéreux mais ayant déjà récidivé, les deux autres avec évolution cancéreuse certaine c-a-d, cancer de Bowen des muqueuses.

Peut-être pourrions-nous également risquer une certaine remarque que nous ont suggéré les examens histologiques de notre troisième observation; c'est que certains cancers sont peut-être rangés dans un cadre trop étroit et qu'à l'avenir se rendra-t-on sans doute compte, aussi bien dans le Bowen cutané muqueux que dans les autres néoplasmes, de la fréquence des cas mixtes.

Aperçus Thérapeutiques

Nous n'avons pas la prétention d'apporter ici une nouvelle thérapeutique.

Nous rappellerons seulement que, comme la maladie de Bowen cutanée, celle des muqueuses doit être considérée comme hautement précancéreuse et que, par suite, l'on doit intervenir dès le diagnostic posé, avant toute transformation maligne, si possible.

Nous croyons que les topiques doivent être inopérants, de même qu'une destruction simple, limitée aux lésions apparentes, comme notre première observation semblerait nous le prouver. Cette malade, chez qui le stade précancéreux seul semblait exister, a été opérée une première fois par simple curettage des lésions et la récurrence s'est faite deux ans après. Depuis, elle a subi une exérèse très large, faite, en juin 1922, par le professeur Lecène. Mais la malade, habitant la province et ne s'étant pas représentée à nous, nous ne voulons nullement interpréter ce silence. Il est vraisemblable toutefois qu'à ce stade l'exérèse large est la seule chance de salut.

Pour le deuxième cas qui, cette fois, était au stade de cancer de Bowen, nous tenons à signaler les résultats actuels (car il nous manque le recul nécessaire pour juger) des applications de radium qui lui ont été faites, pendant six semaines, par une

dizaine d'aiguilles d'émanation avec une dose totale de 22 millicuries détruites.

Après ce traitement, il ne restait qu'une légère induration locale mais les lésions paraissaient à peu près guéries. Revue il y a 2 mois, la guérison se maintenait, à part l'induration persistante. Nous aurions désiré apporter pour le 3^e cas les résultats d'essais de radiothérapie que nous nous disposions à tenter chez elle, la malade ayant refusé toute intervention chirurgicale, mais elle rejeta également cette proposition.

Aperçu
de certaines conceptions actuelles
sur les maladies précancéreuses
et la cancérisation

Tout ce que nous avons avancé et démontré jusqu'ici possède une base histologique certaine, s'appuie sur des faits tangibles et ressort clairement, même des figures histologiques ci-dessus, si imparfaites qu'elles soient.

Ce dont, par contre, nous allons parler maintenant est plus du domaine de l'hypothèse, mais *toutefois il nous a paru intéressant et nous avons cru bon de rappeler que le cancer des dyskératoses en général et celui de Bowen en particulier, aussi bien des muqueuses que de la peau, fait évoquer certaines théories actuelles du cancer en général*; les unes il est vrai hypothétiques, d'autres déjà plus assises expérimentalement.

Nous venons de voir, en effet, dans la première partie de ce travail que les épithéliums malpighiens des muqueuses (ici vulvovaginales et col utérin) peuvent, au même titre que ceux du tégument cutané, subir des troubles de kératinisation, présenter des lésions dyskératosiques tout au moins à type de Bowen (puisque'il n'a pas encore été décrit de maladie de Paget des muqueuses) et évoluer ultérieurement en néoplasie maligne.

Cette variété d'épithélioma, bien distincte, comme nous l'avons vu, des autres épithéliomas des muqueuses, tant par son mode de développement en deux temps (stades précancéreux et cancéreux) que par son évolution clinique et son interprétation cytophysiologique, permet de mieux saisir les processus endocellulaires; comme d'ailleurs le cancer cutané des dyskératoses que ce soit Paget ou Bowen, auquel toutes les déductions qui vont suivre peuvent également s'appliquer.

C'est, en tout cas, l'unique et modeste but que nous nous sommes proposés, dans les quelques lignes de ce chapitre qui va nous remémorer la question, non résolue hélas ! de la Pathogénie du cancer.

Si nous envisageons tout d'abord, un instant les dyskératoses décrites jusqu'alors sur la peau, nous sommes déjà frappés de ce fait que la dyskératose folliculaire végétante de Darier, elle, n'évolue jamais en cancer ou, plus exactement, si certains auteurs, Bellini, Pinkus avec Darier y ont signalé des proliférations de nature épithéliomateuse, l'évolution maligne vraie en est encore inconnue. Nous nous garderons bien d'en expliquer la cause; cependant, de nombreux dermatologues ne la considèrent pas moins comme un dysembryome cutané.

Les deux autres variétés de dyskératose, celles de Paget et de Bowen sont au contraire éminemment précancéreuses.

Or, comment tenter d'expliquer l'histogénèse dans ces cas et, de plus, comment la lésion passe-t-elle de l'état précancéreux initial à l'état de néoplasie maligne constituée ?

C'est là, il est vrai, le problème le plus délicat de toute la question du cancer et qui se pose, d'ailleurs, pour tous les états précancéreux, quels qu'ils soient.

Mais nous voulons simplement esquisser différentes conceptions auxquelles il a donné lieu *en les rapportant à notre sujet uniquement* (cancer des dyskératoses).

Nous rappellerons tout d'abord la conception de Darier qui compare les dyskératoses aux malformations de l'ordre des nævi (ce seraient des nævi tardifs). Reprenons ses propres termes :

« Les trois cancers, celui de Paget, celui de Bowen et les Nœvocarcinomes ont, non seulement une structure très analogue et un mode de développement à peu près pareil, mais encore une évolution presque identique. Ces trois tumeurs malignes constituent donc un groupe naturel de cancers de la peau, bien distincts des autres épithéliomes cutanés et, dans ce groupe, l'origine dysembryonnaire du cancer est évidente. »

Il est bien certain que ces trois affections ont des caractères communs qui les réunissent et, en même temps, les séparent toutes trois des autres néoformations à point de départ épidermique.

Elles ont une évolution clinique très analogue ; elles accusent des altérations cellulaires de même nature, une dyskératose avec plus ou moins de « ségrégation » suivant l'expression de Darier, phénomène par lequel certaines cellules se trouvent disjointes, isolées de leurs congénères, peuvent même constituer quelquefois des Hétérotopies cellulaires.

Néanmoins ces trois affections ne sont pas identiques et, dans chacune d'elles, on peut retrouver des caractères cytologiques différents et c'est ainsi, par exemple, entre autres

choses, que le Paget, avec son acantholyse qui détruit la cohérence cellulaire, se reconnaîtra du Bowen où, l'appareil filamenteux persistant, la cohérence est conservée et cette différence est prise en considération par certains auteurs qui admettent, grâce à l'acantholyse du Paget, la possibilité chez celui-ci de mobilisation des cellules et, par suite, sa comparaison aux névocarcinomes, comparaison que ces mêmes auteurs s'expliquent moins dans le Bowen.

Quoi qu'il en soit, pour Darier, dans les trois affections suscitées, la cancérisation relèverait de la ségrégation cellulaire, mais, comme l'auteur le dit lui-même, il reste tout de même à découvrir le pourquoi de la transformation cancéreuse qui survient à une date variable.

Envisageons un instant, maintenant, la théorie des épithélioses des virus filtrants, appliquée au Bowen; nous savons déjà que dans le molluscum contagiosum de l'homme et dans celui des oiseaux ainsi que dans la tumeur sarcomateuse de Payton - Rouss, toutes affections contagieuses, les virus filtrants indubitablement en jeu dans chaque cas, s'apparentent manifestement selon Borrel; or on pourrait supposer que dans les dyskératoses de Bowen il puisse peut-être en être de même que dans la première affection suscitée où des lésions dyskératosiques, voisines de celles de Bowen, constituent l'histologie des corpuscules.

Envisageons la théorie des mitoses multipolaires qui admet que le cancer, se développe à la suite de divisions, de caryokinèses multipolaires.

Une seule cellule (par exemple si division tripolaire) donnerait naissance à trois cellules non semblables. Il y aurait donc, en somme, dans cette conception, interruption du

mécanisme de régularité des mitoses. Ce mécanisme, comme les auteurs l'ont montré, ne siègerait pas dans le protoplasme (l'irritation parasitaire du protoplasme ne produit rien), mais au contraire la moindre irritation du noyau entraînerait des divisions multipolaires et, par suite, l'atypie des nouvelles cellules ainsi nées. Or, dans la dyskératose de Bowen on voit bien quelques rares éléments vides de protoplasme et où le noyau siège dans une vacuole. On pourrait donc admettre jusqu'à un certain point que, ici aussi, le noyau soit plus vulnérable, plus exposé aux divers agents causaux, qu'ils soient physiques, chimiques ou parasites et que ces éléments dès lors puissent subir la mitose multipolaire. Mais quelle valeur peut-on accorder à cette théorie ? ?

Si maintenant, enfin, nous envisageons la maladie de Bowen à sa phase précancéreuse, nous remarquons dans cette dyskératose des éléments cellulaires atypiques, bien avant la prolifération envahissante et désordonnée du cancer.

Il semble ainsi que, du point de vue général, l'on doive envisager dans le processus cancéreux deux phases principales : une première où les cellules normales subissent des modifications qui pourraient déjà être jusqu'à un certain point considérées comme du type cancéreux ; une deuxième où il y a prolifération et constitution du nodule de la tumeur puis généralisation.

Bref, cela revient à distinguer, comme l'a montré Borrel et, pour cet auteur, la cancérisation de la cellule d'abord, puis celle des tissus, donc de l'organisme ensuite.

C'est là une opinion reprise par Fridtjof-Bang de Copenhague qui a montré, après une série d'études, que la cancérisation de la cellule ne suffit pas à provoquer le cancer.

Pour que le cancer se réalise, il faut nécessairement que les cellules se divisent mais cette deuxième phase peut, parfois, être très tardive et les cellules cancéreuses rester à l'état isolé pendant un temps plus ou moins long. Fridtjof-Bang fait aussi justement remarquer que, dans la clinique, nombreux faits ne peuvent s'expliquer qu'ainsi. Comment envisager autrement plusieurs cas de cancer des ramoneurs survenus 15 et 20 ans après l'action nocive de la suie, d'autres survenus dans les mêmes conditions chez les ouvriers travaillant dans les usines d'aniline. Enfin, ne peut-on pas s'expliquer ainsi de nombreux cas de cancers sur brûlures.

D'autres fois, la deuxième phase s'installe plus rapidement après la première et le cancer est réalisé.

Cette succession en 2 étapes, celle des *cellules atypiques*, cancérisées, mais qui ne se divisent pas encore et celle qui lui fait suite où les *cellules* envahissent le tissu, nous la retrouvons dans le cancer expérimental du goudron, du brai ou de la paraffine.

De nombreux auteurs se sont déjà livrés à ces expérimentations par badigeonnages répétés et prolongés de goudron sur l'animal, les uns sur la peau de la souris, d'autres sur l'oreille du lapin. (Il semble résulter des études de Ménétrier, Peyron et Surmont que l'expérimentation sur l'oreille du lapin soit plus avantageuse parce que se prêtant mieux aux biopsies et parce que les réactions lymphoconjonctives y sont moins accentuées que chez la souris où leur développement plus grand peut induire en erreur dans les interprétations).

De toute façon, quel que soit l'animal utilisé, les résultats sont sensiblement les mêmes et, comme le dit Ménétrier « on assiste d'abord à l'atténuation puis à la disparition des carac-

tères et des organes de différenciation fonctionnelle (chute rapide des poils, atrophie des glandes sébacées). D'autre part, on note un épaissement du revêtement épidermique intéressé; en même temps, on observe par places une accentuation des prolongements interpapillaires. L'évolution se traduit ensuite par des processus différents : tantôt l'hyperplasie à type de folliculome, tantôt l'hyperplasie à type de papillome simple (ce qui, signalons-le en passant, confirme le fait avancé depuis longtemps par l'auteur, que le cancer se développe généralement aux dépens d'une hyperplasie).

Enfin, beaucoup plus tard, *sur plusieurs points des téguments traités, simultanément se développe le cancer*, un peu différemment suivant que le point de départ s'effectue aux dépens d'un folliculome ou d'un papillome. »

C'est en se livrant à des expérimentations semblables (mais sur la souris blanche) que Fridtjof-Bang a pu montrer que tout d'abord le cancer ne pouvait se développer que si les cellules de la couche génératrice de l'épiderme (les seules susceptibles de régénérer puissamment) étaient touchées par le goudron; que le goudron appliqué insuffisamment longtemps pouvait ne produire qu'une hyperplasie bénigne et le restant (papillome bénin) mais que si l'on prolonge le temps d'application on voit survenir un moment où le tissu est « biologiquement malin » (le temps mis à obtenir ce résultat constituant le temps préparatoire, celui de la cancérisation cellulaire) qu'enfin 7, 8, 10 mois après la cessation de tout badigeonnage survient le cancer microscopique (ce deuxième laps de temps constituant le temps de latence). En somme, histologiquement nous retrouvons là les deux étapes de la cancérisation; dans la première, l'alopécie simple se produit

d'abord par suite de l'irritation, puis les cellules de régénération différenciées apparaissent (folliculome, papillome) le cancer n'est pas encore constitué, mais si on ajoute ou non une nouvelle irritation par le goudron, ces dernières cellules envahissent, le folliculome s'hyperplasia et le cancer s'ensuit.

Or, dans la maladie de Bowen (et aussi dans le Paget) les deux mêmes stades d'évolution nous apparaissent tout aussi bien marqués et, en tout cas, plus distinctement que dans tous les autres cancers.

Comme l'a montré Darier, bien avant le commencement de la croissance envahissante, il est possible, justement dans le Bowen (à son stade précancéreux) de noter une atypie remarquable des cellules sans aucune division ou prolifération (cette dyskératose simple de Borden correspond à la phase de latence signalée plus haut dans le cancer du goudron) mais dans un deuxième stade lors de la diffusion en profondeur et dans toutes les directions, le cancer de Bowen est constitué, c'est la deuxième phase.

Si maintenant nous envisageons plus particulièrement et plus intimement ce qui se passe dans le cancer de Bowen, nous pouvons nous rendre compte qu'il peut permettre de bien saisir les processus endocellulaires qui s'y trouvent, là, nettement séparés (processus endocellulaires invoqués dans la théorie cytophysiologique, et retrouvés lorsque les éléments cellulaires sont soustraits aux phénomènes de régulation invoqués par cette théorie) on peut concevoir, en effet, combien la lésion endocellulaire des dyskératoses va entraîner de perturbations dans l'équilibre cellulaire, combien celui-ci sera donc troublé. De plus, nous pouvons remarquer justement que dans le Bowen 1°) des éléments atypiques (du stade précanc-

céreux) sont situés dans une vacuole; 2°) que dans le Bowen on rencontre assez souvent ces cellules bizarres à double contour semblant résulter d'une inclusion cellulaire (cellules palléales, cellules à manteau de Darier).

On conçoit donc qu'il puisse y avoir là un isolement physiologique (ou ségrégation) de certaines cellules, des autres cellules, mais cette fois isolement d'une cellule non déplacée, fixe, séparée de ses voisines dans une vacuole ou même dans un manteau et secondairement son atypie.

En présence d'un semblable fait, on ne peut également que songer à l'analogie qui paraît résulter avec les cellules des tissus vivants normaux, transportés à l'étuve (en culture) dans les expériences de Champy et Carrel et qui, ainsi isolées du reste de leur milieu, perdent leurs caractères de différenciation et prennent un aspect atypique.

Ainsi donc, soustraite à leur milieu, à leur habitat normal, les cellules isolées dans leur vacuole seraient également soustraites aux phénomènes de régulation des tissus grâce auxquels les tissus gardent, vis à vis les uns des autres, des proportions normales. Dès lors, l'équilibre intracellulaire est rompu. L'inhibition de croissance serait temporairement suspendue et, libérées de leur frein régulateur, les cellules seraient rendues capables de déployer leur pouvoir de multiplication illimitée, véritable révolte des cellules contre l'organisme qui les a engendrées, véritable « anarchie cellulaire », véritable « sélection cellulaire pathologique » selon les auteurs.

Ainsi la liberté de pulluler sans limites serait assurée à ces cellules de l'organisme par la destruction de leur harmonie morphologique et physiologique, dans l'état précancéreux et

ceci sous l'impulsion d'influences pathologiques multiples et non spécifiques, que l'on invoque les irritations chroniques complexes (irritants externes ou internes, poisons endogènes ou exogènes) ou l'hétérotopie cellulaire, ou l'action parasitaire bactérienne ou autre, (action directe ou par le moyen des produits de sécrétion cellulaires ou parasitaires) *bref, selon l'agent présumé du cancer*, et l'on pourrait s'expliquer ainsi le passage de l'état précancéreux à l'état néoplasique.

La cause intime du cancer reste toujours à trouver. L'influence de substances cancérigènes particulières et inconnues encore serait donc nécessaire mais non pas suffisante à elle seule, car n'y aurait-il pas encore à invoquer une prédisposition, un état spécial du tissu, *bref, un terrain*.

Dans tout l'exposé que nous venons de faire en ce chapitre, nous ferons remarquer encore, avant de finir, que *nous avons simplement voulu montrer que le cancer de Bowen (c-à-d celui des dyskératoses) se prête bien à certaine interprétation* et, partant, peut être amené à être d'une grande utilité dans les déductions qui se feront jour sur l'histogenèse du cancer en général.

Conclusions

1° La dyskératose du type Bowen, considérée jusqu'ici comme exclusivement limitée au tégument externe, est susceptible de se retrouver sur les muqueuses à l'état de pureté, c'est-à-dire au stade précancéreux.

2° La dyskératose des muqueuses du type de Bowen peut engendrer sur celles-ci comme sur la peau un processus d'évolution cancéreuse.

3° La dyskératose pure des muqueuses présente de grandes analogies objectives cliniques avec les états décrits sous le nom d'érythroplasie et leur différenciation objective est à peu près impossible.

4°) Mais histologiquement elle s'en différencie par :

La limitation particulièrement nette des lésions épidermiques.

L'existence de nombreuses cellules dyskératosiques en plein corps muqueux et jusque dans la couche cornée.

Surtout par l'atypie et l'irrégularité des noyaux de ces cellules, qui sont inégaux, disparates et monstrueux, parfois en pycnose ou en caryolyse.

Enfin, plus secondairement, par les inégalités cellulaires (cellules monstrueuses).

5°) Le cancer de Bowen des muqueuses semble se présenter sous deux types cliniques.

a) *un stade relativement jeune*, c'est le cas de l'observation N° II sous l'aspect d'une plaque érythroplasique avec infiltration et induration.

b) *Un stade cancéreux banal*, étendu, infiltré et bourgeonnant.

6°) Quel que soit l'aspect objectif, le cancer de Bowen des muqueuses se caractérise histologiquement par l'association de lésions dyskératosiques épidermiques et d'atypie cellulaire (modifications cellulaires du type cancéreux) à une infiltration et une invasion épidermo-dermique (cancérisation tissulaire).

7°) Le traitement de la maladie de Bowen des muqueuses semble être l'exérèse large ou la curiethérapie. La préférence de l'une ou de l'autre méthode restant encore à discuter.

8°) La maladie de Bowen et les affections dyskératosiques posent le problème complexe du cancer, font évoquer à leur sujet certaines théories sur la nature de la cellule cancéreuse en général (théorie dysembryonnaire, théorie des épithélioses et des virus filtrants, théorie des mitoses multipolaires) mais surtout la distinction précise en deux stades, précancéreux et cancéreux, dans ces affections et leur interprétation cytophysiologique permettent peut-être d'y saisir, mieux que dans

toute autre variété de cancer, les processus endocellulaires (modifications du rythme physiologique de la cellule, le déséquilibre portant sur des éléments qui prolifèrent d'une façon illimitée) processus qui, pour certains auteurs, semblent régir la cancérisation.

Vu, le Doyen,

ROGER.

Vu, le Président,

P. MÉNÉTRIER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL.

Bibliographie

- BOWEN. — Précancerous dermatoses. A study of two cases of chronic atypical epithelial proliferation. *Journal of cutaneous and venereal diseases*, mai 1912.
- BOWEN. — Précancerous dermatoses. — *Journal of cutaneous diseases*, décembre 1915.
- BOWEN. — Cancer of the skin ohio Mad. — *J. Columbus*, 1919, XV, 415.
- BOWEN. — Précancerous Dermatoses : the further course of two cases previously reported. — *Archives of Dermatology and syphilology*, jannary 1920.
- BROCC. — Dermatologie pratique, tome II.
- BROCC. — Précisatlas de Pratique Dermatologique, 1921 (articles dyskératoses).
- BRUNO BLOCH. — Les Nævocarcinanes. — Deuxième congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française, Strasbourg 1923.
- CARDEIRAL. — Lo stadio precanceroso. — *Rev. Espan de Médy Chir.*, 1921, N° 40.
- CHAMPY ET VASILUI. — Recherches sur le cancer expérimental du goudron. — *Bulletin de l'Association Française du Cancer*. — Strasbourg, 23 et 25 juillet 1923.
- DANEL. — Dyskératose de Bowen; dégénérescence cancéreuse locale et ganglionnaire. — *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, août-septembre 1923.
- DARIER. — Des Nævocarcinomes. — *Bulletin de l'Association Française pour l'Etude du Cancer*. 21 novembre 1913.

- DARIER. — Article dyskératose dans *Pratique dermatologique*, tome I.
- DARIER. — La dermatose précancéreuse de Bowen. Dyskératose lenticulaire et en disques. — *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, août-septembre 1914.
- DARIER. — Le cancer de la dermatose précancéreuse de Bowen. — *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, février 1920.
- DARIER. — Sur une affection précancéreuse récemment décrite la dermatose de Bowen. — *Bulletin de l'Académie de Médecine*, du 18 mai 1920.
- DARIER. — Le cancer des dyskératoses. — *Bulletin de l'Association Française pour l'étude du Cancer*, 21 juin 1920.
- DARIER. — Modes de début des cancers de la peau et de la bouche. — Comment éviter ces cancers ? — *Journal de Médecine et de Chirurgie de Lucas Championnier*, 10 avril 1921.
- DARIER. — Précis de Dermatologie, 1923 (article dyskératose).
- DARIER ET FERRAND. — L'Épithélioma payimenteux mixte et intermédiaire. Forme métatypique du cancer malpighien de la peau et des orifices muqueux. — *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie* août-septembre 1922.
- DEELMAN. — Quelques remarques sur le cancer du goudron. — *Bulletin de l'Association Française du Cancer*, janvier 1923.
- DUBREUILH. — Mélanose précancéreuse. — *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1912.
- DUCREY CÉSARE. — La dermatosi precancerosa del Bowen. — *Studio clinico ed catopatologico*.
- ELIASCHEFF OLGA. — De l'épithélioma pagetoide. — *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, juillet 1923.

- ENGMANN. — Précancerous condition of the skin. — *J. of Laboratory and Clinical Med.*, octobre 1915, N° 1.
- FIBIGER. — Carcinome de spinothèques. — *Berliner Klin. Wochen*, 1913, N° 7.
- FIBIGER. — Recherches sur production expérimentale du cancer chez le rat et la souris. — *Bulletin de l'Association Française pour l'Etude du Cancer*, 23 mai 1921.
- FOURNIER ET DARIER. — Epithélioma bénin syphiloïde de la verge. — (Epithéliome papillaire nu). — *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 18 mai 1893.
- FRIDTJOF BANG. — Cancérisation de la cellule et temps d'éclosion des tumeurs malignes. — *Bulletin de l'Association Française du Cancer*, mars 1923.
- HEIMANN. — Précancerous dermat. — *J. of Cancer research Baltimore*, 1916.
- HUDELO. — Dyskératose érythroplasiforme de la muqueuse vulvaire. — *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, (avril 1922).
- MARTINOTTI. — *Giorn. St. Malat Vener*, 1922, et S. F. D., 25 Aulan 1920.
- MASSON. — Anatomie pathologique des Nœvocarcinomes. — Deuxième congrès des dermatologistes et syphilographes de langue française, Strasbourg 1923.
- MÉNÉTRIER. — Le cancer. — *Traité de Médecine et de Thérapeutique*, collection Gilbert et Thoinot.
- MÉNÉTRIER PEYRON ET SURMONT. — Les étapes histologiques du cancer du goudron. — *Bulletin de l'Association Française du Cancer*, janvier 1923.
- MÉNÉTRIER PEYRON ET SURMONT. — Sur les réactions lymphoconjonctives du cancer expérimental du goudron. — *Bulletin de l'Association Française du Cancer*, mars 1923.

- MORESTIN. — Société anatomique, décembre 1905 : Epithélioma papillaire du gland.
- PAUTRIER. — Dermatosé précancéreuse de Bowen. — *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1922, Strasbourg, 14 mai.
- QUEYRAT. — Erythroplasie du gland. — *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 9 novembre 1911.
- ROUSSY. — Le problème du cancer. — *Journal Médical français*, novembre 1922.
- ROUSSY. — Cancer spontané et cancer provoqué chez les animaux. — *Revue de Pathologie comparée*, 9 janvier 1923.
- SEQUEIRA ET TURNBULL. — *Butish J. of Derma*, 1921.
- SEQUEIRA. — Proud Rey Soc. London, Germ, 1921.
- TUCKER. — Precancerous condition of the skin. — *Ohio M. J. Columbus*, 1920.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
I) Introduction.....	19
II) Descriptions clinique et histologique.....	22
III) Discussion diagnostique.....—.....	45
IV) Aperçus thérapeutiques.....	61
V) Aperçu de certaines conceptions actuelles sur les maladies précancéreuses et la cancérisation.....	63
VI) Conclusions.....	73
VII) Bibliographie.....	77
